

اثرات هیپوگلیسمیک عصاره آبی - الکی دانه گندی تلخه در موش های صحرائی نر

ایزدپناه قیطاسی*^۱، محمدرضا نیکبخت**، هیت الله صادقی***، ویدا سبزیعلی[†]، سهیلا سبزیعلی[‡]، مهرداد شهبانی^{††}
*کارشناس ارشد فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، **استادیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، ***استادیار
گروه بیوشیمی - دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، †پزشک عمومی - بیمارستان شهید بهشتی یاسوج، ‡کارشناس ارشد فیزیولوژی - مرکز
تحقیقات سلولی و مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۱۵/۸/۱۶ تاریخ تأیید: ۱۵/۱۰/۲۶

چکیده:

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس یک اختلال متابولیکی کربوهیدراتها، چربی ها و پروتئین ها است که ناشی از کمبود یا فقدان انسولین می باشد. استفاده از داروهای شیمیایی در درمان دیابت و عوارض ناخواسته این داروها باعث تمایل روزافزون به مصرف مواد و داروهای گیاهی با عوارض کمتر شده است. گیاه گندی تلخه (*Securigera securidaca*) یکی از این گیاهان است که در طب سنتی اثرات ضد صرعی، مدر، کاهنده فشار خون و کاهنده قند خون به آن نسبت داده شده است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات هیپوگلیسمیک عصاره آبی - الکی دانه این گیاه بر قند خون القاء شده بوسیله استرپتوزوسین انجام شد.

روش بررسی: این تحقیق یک مطالعه تجربی است که در آن تعداد ۷۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به هفت گروه تقسیم و مورد مطالعه قرار گرفتند. برای القاء دیابت از استرپتوزوسین (۴۵ میلیگرم و کیلوگرم) به صورت وریدی استفاده شد. عصاره گیاه گندی تلخه به میزان ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ (میلیگرم/کیلوگرم) پس از اطمینان از دیابتی شدن به صورت خوراکی گاوآژ گردید. قند خون حیوانات قبل، یک، دو و سه هفته پس از تجویز عصاره اندازه گیری شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون های آماری مستقل، t زوجی و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: استرپتوزوسین باعث افزایش معنی دار قند خون نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.001$). تجویز عصاره در دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم پس از گذشت دو هفته کاهش معنی داری در میزان قند خون القاء شده ایجاد نکرد ولی تجویز عصاره به میزان ۲۰۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم، قند خون را به طور معنی داری کاهش داد ($p < 0.001$). عصاره تأثیری بر قند خون طبیعی موشها نداشت و گذشت زمان (تا سه هفته) تأثیری بر کاهش قند خون القاء شده نداشت.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که عصاره آبی - الکی دانه گیاه گندی تلخه می تواند قند خون القاء شده به وسیله استرپتوزوسین را در موشهای صحرائی نر کاهش دهد که این اثر با افزایش دوز عصاره بیشتر بوده است و با تحقیقات تکمیلی بیشتر، احتمالاً می تواند به عنوان یک داروی گیاهی در درمان بیماران دیابتی مفید واقع شود.

واژه های کلیدی: استرپتوزوسین، دیابت، گندی تلخه، موش صحرائی.

مقدمه:

۹۰٪ دیده می شود. دیابت نوع اول یا دیابت وابسته به انسولین اغلب در کودکان و نوجوانان دیده می شود که علت آن از بین رفتن سلول های مولد انسولین (سلولهای

دیابت یک نوع اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است. این بیماری به دو شکل دیابت نوع اول (حدود ۱۰٪) و نوع دوم (حدود

^۱ نویسنده مسئول: یاسوج - بلوار مطهری، دانشگاه علوم پزشکی - دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی - فارماکولوژی - تلفن: ۰۹۱۷۷۴۱۲۲۱۴، E-mail: lzadg@yahoo.com

بتا) پانکراس است (۲،۱). علاوه بر عوامل ژنتیکی و خود ایمنی احتمالاً عوامل محیطی هم در ایجاد این بیماری دخیل هستند (۳). دیابت نوع دوم یا دیابت غیر وابسته به انسولین اغلب در سنین بالای ۴۰ سالگی و افراد چاق ایجاد می شود که در این بیماران میزان انسولین طبیعی و یا افزایش یافته است (۴،۲).

بیماری دیابت از عوامل مهم ناتوانی و بستری شدن بیماران بوده و باعث تحمیل هزینه های مالی فراوانی بر جامعه می گردد (۵). افزایش شدید قند خون در این بیماران باعث گلیکوزیلاسیون پروتئین های بدن می شود که این حالت به نوبه خود می تواند باعث عوارض ثانویه در چشم، کلیه، اعصاب و عروق شود (۲). تقریباً ۱۴۰ میلیون نفر در جهان از این بیماری رنج می برند (۶). دیابت را ششمین دلیل شایع مرگ در ایالات متحده و نیز یکی از دلایل شایع مرگ در بیماریهای قلبی و سکت می دانند (۴). در سال ۲۰۱۰ میلادی نسبت دیابت در آسیا و آفریقا به دو تا سه برابر نسبت فعلی می رسد (۵). استفاده طولانی مدت از داروهای شیمیایی برای درمان دیابت و عوارض ناخواسته این داروها باعث شده است تا توجه محققان پزشکی به سمت داروهای گیاهی که طبیعی بوده و عوارض جانبی کمتری دارند معطوف گردد. استفاده از گیاهان دارویی برای درمان دیابت به طور وسیعی در جهان و از جمله ایران رو به گسترش است. گندی تلخه یکی از این گیاهان است (۱) که در استان کهگلویه و بویراحمد به طور سنتی به عنوان یک گیاه دارویی پائین آورنده قند خون استفاده می شود. گندی تلخه گیاه علفی و بدون کرک با انشعابات زیاد در سطح زمین به صورت افراشته یا گسترده و به بلندی ۱۰-۵۰ سانتی متر می باشد. این گیاه با نام فارسی گندی تلخه و با نام علمی *Securigera securidaca* از تیره نخود یا لگومینوز (Leguminosae) است و به صورت علف هرز مزارع و

باغات استان خوزستان خصوصاً دزفول و رامهرمز رشد می کند. این گیاه در طول نهرها، گودالها، رودخانه ها و کنار جاده ها نیز یافت می شود. شکل گیاه شبیه به نخود است و دارای میوه ای کرم رنگ است (۷). در بررسی های فیتوشیمیایی گیاه، دانه های آن حاوی مقادیر زیادی گلوکوزید بوده و در ضمن دارای آلکالوئید، ساپونین ها و غنی از فلاونوئیدها است (۷). عصاره دانه گیاه دارای خواص درمانی زیادی است که می توان اثرات پائین آورنده فشار خون، ضد صرع (۸)، کرونوتروپیک، مدر، کاهنده پتاسیم خون و اثرات کاهنده قند خون (۹) این گیاه را نام برد.

استرپتوزوسین داروی آنتی بیوتیکی است که برای درمان کارسینوم سلولهای جزایر لانگرهانس پانکراس بخصوص سلولهای بتا (انسولینما) استفاده می شود و موجب تخریب سلول های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس شده و بدین ترتیب باعث افزایش قند خون و القای دیابت می گردد (۱۰).

در پژوهش حاضر، اثر عصاره آبی-الکلی دانه این گیاه در موشهای دیابتی القاء شده با استرپتوزوسین و موشهای نورموگلیسمیک مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی:

این مطالعه یک بررسی تجربی است که در دانشکده پزشکی یاسوج انجام و اثر عصاره آبی-الکلی دانه گندی تلخه بر قند خون طبیعی و قند خون القاء شده با استرپتوزوسین در موشهای صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۱۰۰ گرم پودر دانه گیاه گندی تلخه را به نسبت ۵۰:۵۰ با الکل اتیلیک خنثی ۹۶ درصد و آب مقطر خیسانده و بعد از ۷۲ ساعت عصاره صاف شده توسط دستگاه روتاری در درجه حرارت ۵۰ درجه سانتی گراد تحت شرایط خلاء تغلیظ شد تا به غلظت ۱ گرم در میلی لیتر رسید.

طریق نمونه گیری مستقیم از قلب حیوان جمع آوری و قند خون آنها اندازه گیری شد. قبل از تمام پروسجرهای دردناک حیوانات بیهوش می شدند و تمام کدهای اخلاقی در خصوص کار با حیوانات رعایت می شد. اطلاعات بدست آمده از این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS و تست های آماری t مستقل، زوجی و آنالیز واریانس (برای مقایسه بین گروه ها) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها:

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میانگین و انحراف معیار قند خون نرمال در گروه کنترل $156/5 \pm 15/7$ mg/dl بود که این مقدار به عنوان قند خون پایه و طبیعی در نظر گرفته می شد. اندازه گیری قند خون در گروه های کنترل نشان داد که تزریق سرم فیزیولوژی و گاواژ آب مقطر تأثیری بر قند خون حیوانات نداشت. قند خون تمام گروه هایی که استرپتوزوسین دریافت کرده بودند به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته ($612 \pm 43/3$ mg/dl) در مقایسه با $156/5 \pm 15/7$ mg/dl ($p < 0.001$).

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که عصاره آبی الکلی دانه گندمی تلخه بر قند خون طبیعی موشهای صحرایی تأثیر معنی داری نداشته است ($156/5 \pm 15/7$ mg/dl) در مقایسه با $156/5 \pm 15/7$ mg/dl). گذشت زمان (تا سه هفته) نه تنها اثر کاهندگی بر قند خون القاء شده توسط استرپتوزوسین نداشته بلکه با گذشت زمان میزان قند خون نیز به طور معنی داری افزایش پیدا کرد ($642/8 \pm 98/18$ mg/dl) (هفته دوم) و $731/2 \pm 114/54$ mg/dl (هفته سوم) در مقایسه با $612 \pm 43/3$ mg/dl ($p < 0.001$).

تعداد ۷۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۳۵۰ گرم انتخاب و در شرایط مناسب آزمایشگاه با درجه حرارت ۲۴-۲۱ درجه سانتی گراد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات از لحاظ نوشیدن آب و خوردن غذا هیچگونه محدودیتی نداشتند (به جز در هنگام آزمایشات) و به طور تصادفی به هفت گروه ده تایی تقسیم شدند:

گروه یک: فقط قند خون آنها اندازه گیری شد. گروه دو: یک هفته با یک گرم بر کیلوگرم عصاره گندی تلخه گاواژ شدند. گروه سه: بجای استرپتوزوسین سرم فیزیولوژی به آنها تزریق شد و این گروه بمدت یک هفته، هم حجم عصاره دانه گندمی تلخه با آب مقطر گاواژ شدند. گروه چهار: فقط استرپتوزوسین دریافت کردند. گروه های پنج، شش و هفت: شامل ۳۰ موش (هر گروه ۱۰ موش) که پس از القاء دیابت با استفاده از استرپتوزوسین عصاره گندی تلخه را به ترتیب با دوزهای ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای یک هفته دریافت کردند. گاواژ عصاره توسط نیدل گاواژ در مدت زمان کمتر از یک دقیقه انجام شد.

استرپتوزوسین بلافاصله قبل از تزریق در سرم فیزیولوژی استریل حل و از طریق ورید دمی با دوز (۴۵ میلیگرم / کیلوگرم) به موشها تزریق شد. برای اطمینان از القای دیابت و پس از یک هفته، قند خون حیوانات اندازه گیری و چنانچه میزان آن به بالاتر از ۳۰۰ میلیگرم در دسی لیتر افزایش یافته بود به عنوان دیابت در نظر گرفته و وارد مطالعه می شدند (۵، ۱۱).

برای تهیه نمونه خون، حیوانات با استفاده از اتر بیهوش شدند و نمونه خون از هر حیوان در هفته اول (پس از تزریق استرپتوزوسین)، هفته دوم (بعد از گاواژ عصاره) و در بعضی گروهها بعد از هفته سوم گاواژ، از

جدول شماره ۱: مقایسه تأثیر دوزهای مختلف عصاره گندی تلخه بر قند خون القاء شده با استرپتوزوسین در موشهای صحرایی

گروه مورد آزمایش	عصاره ۵۰۰ mg	عصاره ۱۰۰۰ mg	عصاره ۲۰۰۰ mg
میانگین گلوکز خون			
هفته اول	۶۲۹/۵۷±۱۵۸/۰۶	۶۸۹±۱۴۲/۴۴	۵۶۰/۱۶±۲۲۵/۸۱
هفته دوم	۷۳۱/۲۸±۲۲۷/۵۵	*۶۳۴/۵۴±۱۵۵/۹۶	**۴۳۲±۲۳۹/۶۵
هفته سوم	۷۸۹/۵۰±۹۴/۶۵	*۸۰۰/۶۳±۱۵۱/۳۰	**۴۰۴/۵۰±۳۶۷/۵۹

هفته اول = بعد از گاوآژ عصاره هفته دوم = یک هفته بعد از گاوآژ عصاره هفته سوم = دو هفته بعد از گاوآژ عصاره.
 * $p < 0.05$ نسبت به قند خون القاء شده با استرپتوزوسین (۶۱۲±۴۳۳) ** $p < 0.01$ نسبت به قند خون القاء شده با استرپتوزوسین (۶۱۲±۴۳۳) - داده ها به صورت انحراف معیار ± میانگین و بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر می باشد.

زاهدی اصل و همکاران (۱۳) عصاره گندی تلخه بر روی قند خون طبیعی موشهای سوری و صحرایی تأثیری نداشته است. در مطالعه حاضر هم عصاره دانه این گیاه بر قند خون موشهای طبیعی تأثیری نداشت که به نظر می رسد در حضور مقادیر طبیعی ترشح انسولین اثرات کاهنده قندخون عصاره توسط اثر غالب انسولین محو و یا مکانیسم های دفاعی در مقابل هیپوگلیسمی، مانند ترشح گلوکاگون از ایجاد هیپوگلیسمی جلوگیری می کند (۱۳). در مطالعه زاهدی اصل و همکاران (۱۳) عصاره آبی - الکلی گندی تلخه تأثیری بر قند خون ناشتا و غیر ناشتا در موشهای سوری نداشت که همسو با مطالعه حاضر است اما عصاره کلروفرمی گندی تلخه به طور معنی داری قند خون ناشتا و غیر ناشتا را کاهش داد که احتمالاً ترکیبات عصاره کلروفرمی اثرات پایین آورنده قند خون بیشتری در مقایسه با عصاره آبی - الکلی دارا است. در این مطالعه عصاره گندی تلخه باعث کاهش قند خون القاء شده با استرپتوزوسین شد که این نتیجه با نتایج سایر محققین (۱۲، ۱۱) همخوانی دارد. احتمال داده می شد که کاهش قند خون پس از القاء دیابت ناشی از گذشت زمان باشد که نتایج این مطالعه نشان داد گذشت زمان (تا سه هفته) نه تنها باعث کاهش قند خون القاء شده

تجویز عصاره دانه گندی تلخه با دوز ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم پس از گذشت دو هفته کاهش معنی داری در میزان قند خون القاء شده ایجاد نکرد. در حالی که تجویز عصاره گندی تلخه با دوز ۲۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی داری در قند خون القاء شده توسط استرپتوزوسین در موشهای صحرایی شد ($p < 0.01$) (جدول شماره ۱).

بحث:

دیابت یک نوع اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین و یکی از بیماریهای متابولیکی شایع و در حال پیشرفت در دنیا می باشد (۴، ۱) و تلاش در جهت پیدا کردن روشهای درمانی مناسب برای این بیماری رو به افزایش است. داروهای گیاهی به طور سنتی برای درمان افراد مبتلا به دیابت استفاده می شوند. در این مطالعه، اثر پائین آورنده قند خون دوزهای مختلف عصاره دانه گیاه گندی تلخه در موشهای دیابتی القاء شده توسط استرپتوزوسین و موشهای نورموگلیسمیک مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه عربیان و همکاران (۵) و در مطالعه حسین زاده و همکاران (۱۱) و پورچزیان و انصاری (۱۲) و

گیاه بر سلولهای جزایر لانگرهانس انجام شود.

نتیجه گیری:

از یافته های این مطالعه می توان نتیجه گرفت که عصاره دانه گندی تلخه دارای اثرات پائین آورنده قند خون می باشد که این اثر با افزایش دوز عصاره بیشتر بوده است و با تحقیقات تکمیلی بیشتر، احتمالاً می تواند به عنوان یک داروی گیاهی در درمان بیماران دیابتی مفید واقع شود.

تشکر و قدردانی:

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و دانشکده پزشکی یاسوج جهت تأمین هزینه و امکانات این مطالعه تشکر و قدردانی به عمل می آید.

نگردید بلکه افزایش هم پیدا کرده بود که این موضوع می تواند بیان کننده آن باشد که روند تخریب سلولهای بتای پانکراس ادامه یافته و در گروه هایی که عصاره دریافت کرده اند یا عصاره باعث توقف روند تخریب این سلولها شده است و یا موجب رژنراسیون سلولهای بتا شده است و یا اینکه به نحوی مصرف گلوکز توسط سلولها را افزایش داده و از گلوکونوزتربندی جلوگیری کرده است. با توجه با اینکه دانه گندی تلخه دارای مقادیر زیاد گلیکوزید بوده و دارای آلکالوئید و غنی از فلاونوئیدها می باشد (۷). احتمال می رود اثرات کاهنده قند خون آن مربوط به فلاونوئیدهای آن باشد.

پیشنهاد می شود مطالعات بیشتری در خصوص شناسایی ترکیبی از عصاره این گیاه که دارای اثر کاهنده قند خون است و مطالعات هیستولوژیک برای بررسی اثرات این

منابع:

۱. فلاح حسینی حسن، فخرزاده حسین، لاریجانی باقر، شیخ سامانی امیر هوشنگ. مروری بر گیاهان دارویی مورد استفاده در بیماری دیابت. مجله گیاهان دارویی. ۱۳۸۴، ۵: ۸-۱
2. Biyani MK, Banavalikar MM, Suthar AC, Shahani S, Sivakami S, Vidri J. Antihyperglycemic effects of three extract from *Momoridaca charantia*. J Ethnopharmacology. 2003; 88: 107-11.
3. Krii PM, Veijol R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala Q, Akerblom HK. Environmental triggers and determination of type 1 diabetes. Diabetes. 2005; 54: 125-36.
4. Power AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson L. Harrison principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p: 2109-38.
۵. عریان شهربانو، عیدی مریم، یزدی ابراهیم، صولتی جلال. اثرات هیپوگلیسمیک عصاره الکلی برگ شاه توت در رت های سالم و دیابتی شده نر بالغ. فصلنامه گیاهان دارویی. ۱۳۸۲، ۲(۶): ۳۲-۲۷.
6. Djomeni Dzeufiet PD, Tedong L, Asongalem EA, Dimo T, Sokeng SD, Kamtchoung P. Hypoglycemic effect of methylene chloride/ methanol root extract of *Ceiba pentandra* in normal and diabetic rats. Indian J Pharmacology. 2006; 38: 194-7.
۷. جوهر مهدی. بررسی فتوشیمیایی گیاه گندی تلخه. پایان نامه دکترای داروسازی. تهران: دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۶۶، ۲-۵.
8. Al – Hachim GM, Maki B. Effect of *Securiger a securidaca* on electroshock seizure threshold in mice. Psychol Rep. 1969; 24(2): 551-3.

9. Ali AA, Mohamed MH, Kamel MS, Fouad MA. Studies on *Securigera securidaca* (L.) Deg. et Dorft (fabaceae) seeds, an antidiabetic egyption folk medicine. Pharmazie. 1998; 53(10): 710-15.
10. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. NewYork: McGraw Hill; 8th ed. 2001. p: 946, 653.
11. Hosseinzadeh H, Ramzani M, Danaei AR. Antihyperglysemic effect and acute toxicity of *Securigera securidaca* L. seed Extracts in mice. Phytotherapy Research. 2002; 16(8): 745-7.
12. Porchezian E, Ansari SH. Effect of *Securegera securudaca* on blood glucose levels of normal and alloxan-induced diabetic rats. Pharmaceutical Biology. 2002; 39: 62-4.

۱۳. زاهدی اصل صالح، مراحل حسین، زارع بهزاد. اثر عصاره کلروفومی بذر گندی تلخه روی قند خون سرم و گلیکوژن کبدی موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۱۳۸۳، ۱۲(۱): ۳۲-۳۸.